21629 N.6.

Lane Medical Library

Ueber die Wirkung des Atropins auf den Puls.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät zu Jena

zur Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

vorgelegt

von

Roderich Zeiss

aus Jena.

Jena, 1875.

Druck von A. Neuenhahn.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153718_0046

Herrn Professor Dr. Preyer, welcher die Freundlichkeit hatte, mich bei Abfassung dieser meiner Promotionsarbeit mit seinem Rathe zu unterstützen,

sowie Herrn Dr. med. Rothhaupt,

welcher mir nicht nur den Apparat, und was sonst zu den Versuchen nöthig war, zur Verfügung stellte, sondern auch persönlich bei der Anstellung aller meiner Versuche mit der freundlichsten Bereitwilligkeit und mit unermüdlichem Eifer mir behülflich zu sein bemüht war, sage ich auch hier meinen herzlichsten Dank.

Ueber die Wirkung des Atropins auf den Puls.

Will man sich ein Bild von der Wirkung eines giftigen Stoffes auf den Organismus machen, so wird neben den Veränderungen selbst, die derselbe im Organismus hervorruft, auch vor Allem die Reihenfolge, in welcher diese Veränderungen nach einander auftreten, festzusetzen sein. Dieser Punkt gehört aber zu den schwachen Seiten der Lehre vom Atropin. Man wusste zwar schon lange, dass das Atropin Mydriasis, Trockenheit in Mund und Hals, Veränderungen der Pulsfrequenz, der arteriellen Spannung und der Respiration erzeugt, die Frage aber: „welche von allen diesen Erscheinungen ist das Initialsymptom?“ diese Frage wurde erst vor nicht langer Zeit bestimmt beantwortet, und zwar von einem französischen Forscher:

> „A' la suite d'une injection sous-cutanée d'atropine chez l'homme le premier phénomène observé est toujours une modification des battements cardiaques.“
>
> (Meuriot, étude de la Belladonne.)

Wenn das erste Symptom der Atropinwirkung nun eine Veränderung der Herzschläge ist, so wäre die ältere Ansicht, welche Erweiterung der Pupille und Trockenheit im Halse für Initialsymptome hält, irrthümlich und zu verwerfen.

Die Veränderung der Herzcontractionen kann sich aber in sehr verschiedener Weise an dem Pulse zu erkennen geben. Noch wissen wir nicht, welche Eigenschaften des Pulses, ob sich Frequenz oder Form desselben, oder ob sich beide nach Einführung von Atropin verändern.

Fragen wir zuerst nach dem Verhalten der Pulsfrequenz, so erfahren wir von Meuriot, dass das Atropin dieselbe erhöhe:

> „Nous avons noté avec soin l'apparition successive ses phenomenes, et nous avons toujours constaté au moyen du Sphygmographe et chronomêtre en main, que le premier effet obtenu etait une augmentation de la frequence du coeur".

Auch andere kamen unabhängig von Meuriot, zum Theil schon vor ihm zu demselben Resultate. So constatirten Hunter, Eulenberg, Graefe, Erlenmayer unter Anderen durch Versuche am Menschen eine Beschleunigung des Pulses nach Einführung von Atropin in den menschlichen Körper. Damit ist Lusanna's Ansicht, der überhaupt von keiner Störung der Circulation hören will, gründlich widerlegt. Trotzdem kann man die Frage noch nicht als gelöst ansehen und die Beschleunigung der Pulsfrequenz als Initialsymptom der Atropinwirkung betrachten. Denn dieser Annahme stehen die Resultate

der Schroff'schen Untersuchungen zu grell gegenüber. Dieser Gelehrte hat nämlich stets eine kurze Zeit andauernde Verminderung der Pulsfrequenz mit erst secundärer Erhöhung als ersten Effect nach Einführung von Atropin beim Menschen beobachtet. Die Zahl seiner Beobachtungen beträgt über Tausend und seine Schüler Lichtenfels und Fröhlich fanden dasselbe. Also auch hier wieder die schärfsten Gegensätze vertreten durch zwei feindliche Lager, von denen keins gesonnen ist, dem anderen zu weichen. Zwar sind sich beide Parteien darüber einig, dass das Atropin den Puls beschleunige, jedoch streitet die eine für sofortige Beschleunigung ohne vorhergehende Verminderung der Pulsfrequenz, während die andere von der anfänglichen Verminderung nicht abgeht, da sie sich auf nicht minder genaue Beobachtungen stützen darf.

Wenn auch Meuriot nicht mit Unrecht den Vorzug in Anspruch nimmt, dass bei seinen Versuchen das Atropin mittelst subcutaner Injection in den Körper gebracht wurde, Schroff und seine Schüler dagegen dasselbe per os nehmen liessen, so tragen Schroff's Beobachtungen, ganz abgesehen von der grossen Zahl seiner Versuche, unstreitig den Character grösserer Genauigkeit und Gewissenhaftigkeit.

Man wird zugeben, dass es erst erneuter Untersuchungen bedarf, um diese Widersprüche definitiv zu beseitigen.

Wenn wir über die Veränderungen der Quantität des Pulses (wenn ich mich dieses von Klinikern oft gebrauchten Ausdrucks bedienen darf) keine völlig zuver-

lässigen Angaben besitzen, so ist doch noch viel weniger über die Qualität des Pulses bekannt.

Abgesehen von der Grösse des Pulses, deren Veränderungen bis jetzt noch gar nicht haben methodisch beobachtet werden können, müssen wir uns immer noch fragen: welche Veränderungen der Pulsform finden statt? bleibt der Puls tricrot oder wird er dicrot, wie dies bekanntlich bei den frequenten Pulsen der fieberhaften Krankheiten der Fall ist. Ich habe mich in den Werken, die mir zu Gebote standen, vergeblich nach einer Notiz über diesen Punkt umgesehen. Nur Meuriot bringt in seinem Werke einige sphygmographische Curven, welche an der Radialis atropinisirter Kranker gezeichnet wurden. Da aber diese Curven ohne jede weitere Erklärung in dem genannten Werke aufgenommen sind, so erscheinen sie nur von geringem Werthe. Diese sphygmographischen Resultate verlieren zum Theil ihren Werth schon dadurch, dass, wie die Curve des angeblich normalen Pulses verräth, die Zeichnung nicht durchaus correct und mit möglichst geringer Reibung des schreibenden Apparates angefertigt worden ist, anderntheils dadurch, dass Meuriot versäumt hat, das Verhalten des Pulses während der ganzen Zeit der Einwirkung des Atropins zu verfolgen. Nur auf diese Weise ist es möglich, die Genese der Veränderungen der Pulsform von den ersten Anfängen bis zu den hochgradigsten Störungen zu studiren und auch nach dieser Seite hin das Bild der Atropinwirkung zu vervollständigen. Genaue Untersuchungen mit dem Sphygmographen sind aber für das Verständ-

niss der Veränderungen der Pulsform nicht nur wünschenswerth, sondern nothwendig.

Da mir nun im letzten Jahre durch den Verkehr mit meinem Freunde, Herrn Dr. Rothhaupt, Assistenten der hiesigen Irrenanstalt und der psychiatrischen Klinik, welcher grosse Uebung und Erfahrung im Sphygmographiren durch häufige und eifrige Anwendung dieser Untersuchungsmethode erworben hat, vielfach Gelegenheit geboten wurde, die letztere zu üben, so beschloss ich, die Veränderungen des menschlichen Radialpulses durch Atropin, sowohl hinsichtlich der Frequenz als hinsichtlich der Form zu untersuchen.

Anfangs entschlossen, die Versuche nur an uns beiden gegenseitig anzustellen, wurden wir durch das freundliche Entgegenkommen unserer Collegen Herrn Bieberbach und Herrn Otto Zeiss, welche uns versprachen, sich einigen Versuchen unterziehen zu wollen, veranlasst, die Untersuchung weiter auszudehnen. Diesen beiden Herren sage ich auch hier herzlichen Dank für ihre freundliche Unterstützung, deren Werth nur derjenige zu würdigen weiss, der auf dem Sphygmographirbett die Langeweile einer vierstündigen, ununterbrochenen Untersuchung kennen gelernt hat, denn jede Beschäftigung, ja jedes unterhaltende Wort, muss bei derartigen Untersuchungen möglichst vermieden werden.

Es ist hier der Ort, einige Bemerkungen über die Art und Weise, wie wir unsere Untersuchungen angestellt haben, vorauszuschicken, da der Erfolg dieser letzteren oft durch die geringsten Abweichungen von dem Schema der Methode wesentlich getrübt wurde.

Auszuscheiden sind alle Versuche, bei welchen psychische Erregungen in der Versuchszeit stattfinden, da durch dieselben möglicherweise Veränderungen des Pulses auftreten könnten, die man dann irrthümlicher Weise der Wirkung des Atropins zuschreiben würde. Nach den Erfahrungen übrigens, die wir bis jetzt gemacht haben, ist diese Befürchtung ziemlich unbegründet, da der Reiz des Giftes alle anderen etwa einwirkenden Reize übertrifft. Ferner sahen wir streng darauf, dass der zu Untersuchende immer in derselben Weise, ausgestreckt mit etwas erhöhtem Kopfe auf einem Bette lag und während der ganzen Dauer der Untersuchung liegen blieb, dass der Puls desselben bei der Injection des Giftes regelmässig nach Frequenz und Form war, zum Beweise dafür, dass das Versuchsobject in möglichst normalem Zustande sich befand. Dass dies wirklich der Fall war, beweisst der Umstand, dass kurz vor der Injection die Pulsform fast regelmässig den normalen pulsus celer tricotus zeigte, das feinste Reagens für den Zustand psychischer Ruhe und normalen Verhaltens. Ueberhaupt glauben wir nach dieser Seite hin jede irgend bemerkenswerthe Fehlerquelle vermieden zu haben, da uns nicht bloss die Erfahrung des Büchertisches, sondern auch die vieler practischer Untersuchungen zu Gebote stand.

Mit wenigen Ausnahmen gelang es uns, bei vollkommen normalem Pulse zu injiciren; wo dies nicht der Fall war, war deutlich die Tendenz des Pulses zur Rückkehr zur normalen Form zu beobachten. Es waren dies immer Individuen, welche zum erstenmale unter-

sucht, wie dies gewöhnlich der Fall ist, in hochgradige Erregung versetzt wurden und dementsprechende Pulsveränderungen zeigten. In solchen Fällen war es gewöhnlich nöthig, die Injection längere Zeit zu verschieben, bis endlich psychische Beruhigung und mit ihr Annäherung des Pulses zum normalen Typus eintrat.

Die Injection wurde sehr vorsichtig ausgeführt und war nur in wenigen Fällen etwas schmerzhaft, so dass diejenigen, welche diese Operation noch nicht an sich selbst erlitten hatten, meist aus freien Stücken angaben, dieselbe habe ihnen durchaus nicht Schmerz verursacht. Ich erwähne dies, um zu zeigen, wie wenig etwaige Einwürfe, dass die Injection an und für sich hochgradige Veränderungen am Pulse im Bezug auf Frequenz und Form erzeugen könne, begründet sind. Das beweisen auch die Resultate, die wir in dieser Richtung erhalten haben. Es zeigte nicht nur ein Controlversuch mit Injection von Wasser, sondern auch die genaueste sphygmographische Beobachtung, welche meistens bereits 30—60 Secunden nach jeder Injection angestellt werden konnte, dass diese Operation ohne alle bemerkenswerthe und länger als ein oder zwei Minuten andauernde Einwirkung auf Frequenz und Form des Pulses ist. Wir halten uns für vollkommen berechtigt, jede nach dieser Zeit auftretende Veränderung allein dem Einfluss des in den Körper gebrachten Giftes zuzuschreiben.

Nach der Injection wurde so rasch als möglich von dem einen der beiden Untersuchenden — die Untersuchungen, wie wir sie anstellten, machen die gleichzeitige Thätigkeit von zwei Beobachtern nöthig, von

denen der eine die Zeichnungen mit dem Sphygmographen, der andere die Pulsfrequenzzählungen ausführt — die Pelotte des Sphygmographen auf die durch die Versuche vor der Injection bekannte Stelle der Arteria radialis gerückt, und wo der Hebel des Sphygmographen den grössten Ausschlag gab, befestigt. War dies geschehen, so wurde ebenso rasch der Apparat zum Arbeiten eingestellt, so dass, wie schon oben bemerkt wurde, die erste Curve bereits 30—60 Secunden nach der Injection des Giftes gezeichnet werden konnte. Der Apparat, womit wir die Zeichnungen ausführten, ist der vom Mechaniker Balzer in Leipzig modificirte Sphygmograph, dessen Construction in vieler Beziehung von der des Marey'schen abweicht, dessen Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit aber nach unserer Erfahrung der des letzteren vollkommen gleichkommt, wenn nicht gar dieselbe übertrifft. Die rotirende Trommel, auf welcher bei diesem Apparate gezeichnet wird, dreht sich in 14—18 Secunden, je nach der Spannung der Feder des Uhrwerks, einmal herum.

Während nun die sphygmographischen Curven in Pausen von $^1/_2$—1 Minute regelmässig weitergezeichnet wurden, zählte der eine der beiden Untersuchenden mit genauer Secundenuhr in der Hand an der Arteria radialis des anderen Arms die Pulsfrequenz möglichst gleichzeitig mit dem Schreiben des Sphygmographen. Wo jedoch Pausen beim Sphygmographiren eintreten mussten, wurde die Zählung der Pulsfrequenz gleichmässig fortgesetzt, nur gegen das Ende des Versuchs hin, wenn der Puls in regelmässigen Sinken begriffen

war, wurden die Pausen sowohl für die Sphygmographie als die Pulszählung etwas grösser genommen. Während der ganzen Dauer des Versuchs notirte ein Gehülfe die Resultate der Pulszählung gleichzeitig mit der Nummer der entsprechenden Pulscurve und der genauen Angabe der Zeit, in welcher beide Beobachtungen gemacht wurden, so dass wir eine von Anfang bis zu Ende des Versuchs gleichmässig fortlaufende Reihe von Frequenzzahlen und Pulsbildern erhielten und für jede Frequenzzahl die zugehörige Pulscurve und umgekehrt für jede Pulscurve die zugehörige Frequenzzahl, sowie den beiden entsprechenden Zeitabschnitt genau zu bestimmen im Stande sind. Ein anderer eigens zu diesem Zwecke eingelernter Gehülfe hatte das Berussen und Aufkleben der für den Sphygmographen zugeschnittenen und numerirten Papiertafeln auf die Trommel, sowie das Abnehmen und Fixiren der fertigen Pulscurven zu besorgen.

Auf diese Weise gelang es uns, wie ich in den folgenden Blättern zeigen werde, Resultate zu gewinnen, welche im Bezug auf das Verhalten des Pulses nach Frequenz und Form merkwürdig übereinstimmten und welche die Veränderungen des Pulses in ununterbrochener Reihe numerisch und graphisch darstellen.

Die Sicherheit der Resultate wird noch erhöht durch den Umstand, dass wir alle unsere Versuche nur an Gesunden, namentlich von Herzfehlern vollkommen freien Männern angestellt haben. Die Untersuchungen haben dabei das merkwürdige Resultat ergeben, dass die individuelle Verschiedenheit der Reaction des menschlichen

Organismus auf Atropin, sowie ich später beweisen werde, nicht unerheblich ist, sowie, dass schon unbeträchtliche Altersdifferenzen die Wirkung des Atropins auf den Puls bemerkbar modificiren, eine Beobachtung, die mit denen von Wolf hinsichtlich des Geschlechtes übereinstimmt, und welche uns einige Abweichungen der Resultate Meuriot's von den unsrigen, namentlich die Verschiedenheit der Reaction, welche sich zwischen unseren und Meuriot's Versuchen bei Application der gleichen Dosis kund giebt, erklären können. Es ist dies ein Fingerzeig, wie ungemein sorgfältig und genau bei derartigen Untersuchungen jedes äussere oft anscheinend unwichtige Verhältniss, namentlich Gemüthszustand, Alter, Zeit der Nahrungsaufnahme, Geschlecht und Temperatur, berücksichtigt werden müssen.

Wie ich bereits oben angegeben habe, zerfällt die Untersuchung der Veränderungen des Pulses durch Atropin, abgesehen von der Untersuchung der Veränderungen der Grösse des Pulses, in zwei Theile, nämlich:

1) Die Veränderungen der Pulsfrequenz.

2) Die Veränderungen der Pulsform.

Ich wende mich daher zum ersten Theile meiner Aufgabe:

I. Die Veränderungen der Pulsfrequenz.

Um die Frage zu entscheiden, ob der Zunahme der Pulsfrequenz eine Verminderung vorhergehe oder nicht, war es nöthig, die Versuche methodisch mit der grösstmöglichen Genauigkeit mit kleinen Dosen beginnend und

allmählich steigend, auszuführen. Wir begannen mit der Injection von $^1/_4$ Milligramm Atropini sulfuric. und stiegen nach und nach bis zu $1^1/_2$ Milligramm. Jede Dosis wurde bei verschiedenen Individuen injicirt, so dass wir mehrere Versuche für jede Dosis aufweisen können. Auf diese Weise konnte uns eine Verschiedenheit der Wirkung des Atropins bei verschiedenen Dosen, auf welche sich möglicherweise die Widersprüche zwischen Meuriot und Schroff zurückführen liessen, nicht entgehen. Ich führe hier immer nur eine Versuchsreihe für jede Dosis an und bemerke ein für alle mal, dass die anderen Versuche bezüglich ihrer Resultate von diesem keine wesentliche Abweichung zeigen. Um die grosse Uebereinstimmung der Ergebnisse unserer Versuche anschaulich zu machen, habe ich die Veränderungen der Pulsfrequenz für jeden einzelnen Fall graphisch dargestellt. Ich habe auf diese Weise eine Reihe höchst demonstrativer Curven gewonnen

und kann durch dieselben schlagend nachweisen, dass Meuriot's Behauptung, Atropin erhöhe die Pulsfrequenz ohne vorhergehende Verminderung durchaus irrthümlich ist, dass vielmehr, wie Schroff richtig angiebt, Atropin zuerst die Pulsfrequenz herabsetzt und dann erhöht.

Für die Richtigkeit dieser meiner Behauptung sprechen die Ergebnisse unserer sämmtlichen Versuche gleichmässig.

Ich beginne nun zunächst mit einem Versuche, welcher mit $^1/_4$ Milligramm Atropini sulf. angestellt wurde, kann aber nicht umhin zu betonen, dass bei diesem

Versuche mit ganz besonderer Sorgfalt und Regelmässigkeit von halber zu halber Minute gezählt wurde. Derselbe ist der letzte von allen Versuchen, die wir angestellt haben. Wir waren nämlich anfangs hinsichtlich der Resultate bei dieser minimalen Dosis etwas misstrauisch, namentlich da dieselbe keine Steigerung der Pulsfrequenz bewirkte, und glaubten daher den Versuch mit dieser Dosis noch einmal wiederholen zu müssen. Jetzt aber, nachdem unsere sämmtlichen Versuche so überaus gleichmässige und übereinstimmende Resultate ergeben haben, glauben wir auch bei diesem Falle Fehler sicher ausschliessen zu können; wir sind daher jetzt nach Beendigung aller Versuche vollkommen überzeugt, dass wir es auch bei diesem mit Veränderungen der Pulsfrequenz zu thun haben, welche allein das Atropin veranlasst hat.

I. Versuch mit 0,00025 Gramm Atropini sulfuric.

Der hier folgende Versuch wurde an mir selbst angestellt; die Zählung der Pulsfrequenz übernahm Herr Dr. Rothhaupt.

R. Z. 25 Jahr alt. Von mittlerer Grösse und mittlerem Kräftezustand. Normale Pulsfrequenz 60—64 Pulsationen in der Minute.

16. IV. 75. Abends 7 Uhr. Von 7 Uhr bis 7 Uhr 26 Minuten wurden constant [1]) 64 Pulsationen in der Minute gezählt.

---

1) 16 Pulsationen in der Viertelminute also.

Injection von 0,00025 Atropin: 7 Uhr 26 Minuten.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
1	64.
1½	62.
2	64.
2½	60.
3	60.
3½	62.
4	56.
4½	60.
5	52.
5½	54.
6	56.
7	58.
8	54.
9	58.
10	56.
11	56.
11½	56.
12	56.
12½	58.
13	54.
13½	56.
14	60.
14½	56.
15	58.
16	60.
17	52.
18	50.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
19	58.
$19^1/_2$	56.
20	56.
$20^1/_2$	56.
21	54.
$21^1/_2$	52.
$21^3/_4$	54.
22	52.
$22^1/_2$	50.
23	52.
$23^1/_2$	52.
$23^3/_4$	52.
24	52.
$24^1/_2$	50.
25	50.
26	48.
27	54.
28	60.
29	58.
30	56.
$30^1/_2$	56.
31	56.
$31^1/_2$	52.
32	54.
$32^1/_2$	56.
33	56.
$33^1/_2$	54.
34	56.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
34½	58.
35	56.
35½	56.
36	54.
36½	52.
37	54.
38	54.
39	52.
40	58.
40½	60.
41	60.
41½	58.
42	56.
42½	54.
43	54.
43½	52.
44	60.
45	58.
46	60.
47	56.
47½	56.
48	56.
49	60.
50	60.
51	64.
51½	60.
52	56.
53	56.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
54	56.
55	60.
56	64.
57	60.
58	62.
59	64.
60	62.
61	60.
62	60.
63	64.
64	64.
65	60.
66	60.
67	60.
68	60.
69	60.
70	60.
71	60.
72	60.
73	60.
74	60.
75	60.

Um 8 U. 50 M.

Da seit beinahe 20 Minuten die Pulsfrequenz constant 60 in der Minute betrug, so wurde der Versuch 8 Uhr 50 Min. abgebrochen.

Fassen wir nun diese Zahlenreihe, sowie die aus ihr genommene Frequenzcurve, etwas näher ins Auge.

Vor dem Versuche hielt sich die Pulsfrequenz über eine Viertelstunde constant auf 64. Dies ist auch $2^1/_2$ Minuten lang nach der Injection noch der Fall. Von nun an aber sinkt sie in kurzer Zeit und erreicht am Ende der 5. Minute bereits die Zahl 52; hierauf hebt sie sich von neuem in unregelmässigen Schwankungen zwischen 54 und 58 verlaufend, um später abermals zu sinken und in der 18. Minute die Zahl 50 zu erreichen. In Folge eines äusseren Reizes, welcher durch eine in der 14. Minute eintretende Person bedingt die bis dahin ungestörte psychische Ruhe des Untersuchten störte, steigt die Frequenz plötzlich bis 60, um von Neuem in der 26. Minute das Maximum ihres Fallens, die Zahl 48, zu erreichen. Neuer Reiz, mit ihm rasches Ansteigen bis zu 60. Aber noch kann sich die Pulsfrequenz nicht auf der normalen Höhe behaupten, zum dritten Male sinkt sie, die frühere Tiefe erreicht sie jedoch nicht wieder; nur noch vorübergehend erreicht sie die Zahl 52, im Allgemeinen aber macht sich die Tendenz zu steigen von der 40. Minute an entschieden bemerkbar; so dass in der 51. Minute schon wieder die Ausgangszahl 64 erreicht wird, und von der 55. Minute nach der Injection an die Pulsfrequenz wieder zwischen 60 und 64 schwankt, welche Grenzen ich an meiner eigenen Person durch zahlreiche Messungen als die normalen festgestellt habe.

Ein Blick auf die der oben angegebenen Zahlenreihe entsprechende Curve Nr. I zeigt die eben beschrie-

benen Vorgänge noch weit anschaulicher, als die Zahlenreihe selbst. Wir sehen auf den ersten Blick ein entschiedenes Sinken der Curve unter das Niveau der normalen oder Anfangsfrequenz, welches erst in der 51. Minute nach der Injection wieder erreicht wird. Einmal sinkt die Curve unter den letzten, der Frequenzzahl 50 entsprechenden horizontalen Theilstrich, mehrmals wird dieser letzte selbst erreicht, Senkungen, welche die Curve meines normalen, durch Gifte nicht beeinflussten Pulses nicht aufweisst. Dass es wirklich der Einfluss des Giftes ist, welcher die Pulsfrequenz so entschieden zum Sinken bringt, das wird der unbefangene Leser auch daraus erkennen, dass die letztere, so lange sie unter der Einwirkung des Giftes steht, sich nur bei Einwirkung äusserer Reize zur normalen Höhe erhebt, dann aber wieder zu der früheren Tiefe herabsteigt, um dann, wenn der Einfluss des Giftes nachlässt, von selbst wieder zur Norm in die Höhe zu klimmen.

Eine Steigerung der Pulsfrequenz wurde bei Injection von 0,00025 Atropini sulf. weder bei dem oben beschriebenen Versuche, noch bei den beiden anderen von uns angestellten Experimenten beobachtet, immer macht sich jedoch nach Injection dieser geringen Dosis die Tendenz zur Verminderung der Pulsfrequenz geltend. Ich muss daher nach dem Ergebniss unserer Versuche die Behauptung Meuriot's

„En résumé, l'atropine à toute dose accélère toujours les battements du coeur" (S. 65.)

für gänzlich irrthümlich erklären, da bei denselben eine

Vermehrung der Pulsfrequenz nach Injection dieser kleinen Dosen nicht beobachtet werden konnte.

Ich erwähne hierbei ein anderes Phaenomen, welches uns beim Zählen während des Betastens der Arteria radialis bei allen Untersuchungen mehr oder weniger aufgefallen ist; in wiefern die Erwähnung desselben in diese Abhandlung der Veränderungen der Pulsfrequenz passt, wird weiter unten klar werden. Fast genau um dieselbe Zeit nämlich, in welcher die Pulsfrequenz zu sinken beginnt, fühlt sich der Puls ungleich an; etwa 2—3 starke, hebende, länger anhaltende Pulsstösse wechseln ab mit 3—4 kleineren, undeutlicher wahrnehmbaren; in nahezu regelmässigem Rhythmus setzt sich dies fort und wird am deutlichsten dann, wenn der Puls am tiefsten gesunken ist. Es kommen ähnliche Erscheinungen bei Gesunden als Pulsus intermittens*) vor. — bei mir selbst habe ich sie nicht selten beobachtet, sie dauern nur kurze Zeit an; es treten solche Intermissionen ferner auf bei mässig starker gemüthlicher Erregung, als deren Symptom sie von manchen Seiten angesehen werden; so scharf ausgeprägt jedoch konnten wir dies Phaenomen noch nie beobachten, als gerade nach Einführen von Atropin in den menschlichen Organismus und hier wieder hauptsächlich in dem Stadium der Verminderung der Pulsfrequenz. Wenn man den Puls eines Atropinisirten während des Stadiums der niedrigsten Pulsfrequenz, also etwa bei 50 Pulsschlägen in der Minute befühlt, so wird man sehr oft an den pulsus

*) Niemeyer, Physikalische Diagnostik.

myurus der älteren Schriftsteller erinnert, welcher unserem pulsus intermittens nicht unähnlich sein muss.

Welches ist nun die Ursache dieser ausgesprochenen Intermissionen? Nach vielem vergeblichen Nachdenken fanden wir einst beim Sphygmographiren, dass dieselbe allein in dem Tieferwerden der Respiration zu suchen ist. Man kann diese Behauptung schlagend dadurch beweisen, dass man, wie wir es in einem Falle ausgeführt haben, während des Schreibens des Sphygmographen sofort beim Eintritt der Inspiration über der im Entstehen begriffenen Pulscurve kleine Striche auf das berusste Papier zieht. Bei Betrachtung der vollendeten Pulscurve zeigt sich dann, dass die Striche immer genau auf die erste der kleineren Wellen treffen.

Nachträglich will ich noch bemerken, dass die Intermissionen des Pulses zum Theil die Schwankungen der Pulsfrequenz bedingen, welche sich in dem zackigen Aussehen der Pulsfrequenzcurve aussprechen. Da es für jeden Beschauer dieser Curve leicht ist, die mittlere Höhe der Curve durch Ausgleichung der Schwankungen herauszufinden, so habe ich es sowohl hier wie bei den anderen Versuchen nicht für nöthig gehalten, die ideale Curve in die wirkliche hineinzuzeichnen.

Ein anderes Bild schon geben die Versuche mit 0,0005 Atropin. Das beweist die hier folgende Zahlenreihe:

II. Versuch mit 0,0005 Atropini sulfurici.

B. 25 Jahre alt, von mittlerer Grösse und mittlerem Kräftezustand.

Normale Pulsfrequenz constant 68 Pulsschläge in der Minute.

Zeit des Versuchs: 17. III. 75 Abends 9 Uhr.

Injection von 0,0005 Atropin:

9 Uhr 35 Minuten.

nach der Inject. Minuten	Pulsschläge
5	68.
6	64.
7	60.
10	—
12	64.
14	—
15	64.
20	64.
25	64.
30	66.
31	68.
33	68.
35	66.
36	64.
38	72.
40	68.
41	68.
42	68.
55	76.
59	76.
62	78.
75	70.
77	68.

nach der Inject. Minuten	Pulsschläge
84	68.
85	68.
87	68.
102	68.

11 U. 17 M.

Eine nähere Betrachtung dieser Zahlenreihe sowie der daraus construirten Curve Nr II ergiebt, dass die Pulsfrequenz in den ersten drei Minuten nach der Injection auf der für B. normalen Höhe beharrt; schon in der nächsten Minute fällt sie rapide und gelangt in der 6. Minute schon auf die Zahl 56, ist also um 12 Pulsschläge in der Minute gesunken. Diese Zahl ist die niedrigste, welche die Curve während des ganzen Versuchs erreicht; schon zu Ende des ersten Zeitabschnittes von 10 Minuten (1—10) beginnt sie sich etwas zu erheben, bleibt während der nächsten 10 Minuten fast constant auf 64, also immer noch unter dem Niveau der normalen Pulsfrequenz, um am Ende des dritten Zeitabschnitts von 10 Minuten (20—30) wieder die Horizontale der normalen Pulsfrequenz zu passiren. Wir sind jetzt am Ende der 30. Minute angekommen; zu dieser Zeit hat die Curve die Zahl 68 erreicht. Noch einmal sinkt sie langsam bis zu 64 zurück, von der 36. Minute aber beginnt sie etwas energischer emporzusteigen: zwar erfolgt noch einmal ein geringes Nachlassen von 72 auf 68, so dass das Resultat des Zeitabschnittes 30—40 weder Sinken noch Steigen der Curve angiebt, jedoch zeigt sich schon im nächsten Zeitabschnitt 40—50 ent-

schiedene Tendenz zum Steigen. Aber auch jetzt noch erfolgt die Steigerung so langsam und matt, dass erst am Ende der 62. Minute das Steigungsmaximum, welches für diesen Versuch 78 in der Minute beträgt, erreicht wird. Dieses Maximum der Frequenz kann bei der geringen Quantität des injicirten Giftes nicht auf lange Zeit geleistet werden; ebenso langsam, wie sie gestiegen, fällt die Curve wieder herab und kommt schon im Zeitabschnitt 70—80 auf dem Niveau der normalen Pulsfrequenz an, welches sie bis zum Ende des Versuches nicht wieder verlässt.

Auch hier wie bei der vorigen Curve sehen wir das anfängliche Sinken der Pulsfrequenz, sowie das längere Verweilen derselben bei den subnormalen Zahlen. Es ist aber auch hier bei diesem Versuche ein Herabgedrücktwerden der Pulsfrequenz in Folge der Einführung des Atropins in den Körper zu constatiren.

Aber eine Erscheinung, welche bei den Versuchen mit $^1/_4$ Milligramm Atropin sulf. fehlt, tritt bei denen mit $^1/_2$ Milligramm auf: die secundäre Beschleunigung der Pulsfrequenz. Dieselbe ist bei den hierhergehörigen Versuchen unverkennbar, wenn auch nicht sehr bedeutend. Unsere Erfahrungen stimmen also in diesem Punkte überein mit denen Meuriot's, welcher angiebt, dass die kleinste Dosis, bei welcher noch eine Beschleunigung der Pulsfrequenz zu constatiren ist, $^1/_2$ Milligramm sei.

Wir müssen von nun an bei diesem und allen weiteren Versuchen zwei Stadien der Atropinwirkung unterscheiden, nämlich

I. das Stadium der erniedrigten,

II. das Stadium der erhöhten Pulsfrequenz.

Diese Stadien finden wir bei allen unseren Versuchen mit Atropin von denen mit $^1/_2$ Milligramm an aufwärts scharf markirt wieder.

Bei Vergleichung der Ergebnisse des eben erwähnten Versuches mit denen der anderen Versuche, welche mit derselben Dosis angestellt wurden, fällt, abgesehen von der Gleichförmigkeit der betreffenden Curven, die Gleichmässigkeit der Veränderungen der Pulsfrequenz auch in anderer Hinsicht auf. So ergiebt schon die Betrachtung der Steigungsmaxima nicht uninteressante Resultate. Ich führe dieselben daher der Reihe nach von vier unserer Versuche auf[1]).

Norm.

Person:	Alter:	Pulsfrequenz:	Steigungsmaximum:
Kr.	46.	64,	6 Pulsat. in d. Minut.
RZ.	25.	60,	8 „ „ „
B.	25.	64,	10 „ „ „
OZ.	21.	60,	20 „ „ „

Bei dem letzten der aufgezählten Versuche wurde im Zeitabschnitt 60—70 eine zweite Steigerung der Pulsfrequenz bis zum Maximum von 18 Pulsschlägen in der Minute constatirt.

Wir sehen aus den eben aufgeführten Versuchen,

---

1) Die beiden letzten unsrer 6 Versuche mit $^1/_2$ Milligr. können hier nicht mit in Betracht gezogen werden, da sie bei etwas erregtem Pulse stattfanden, wir führen sie daher gar nicht auf, obgleich auch bei ihnen eine deutliche Marhirung beider Stadien zu bemerken ist.

dass die Pulsfrequenz nicht in allen Fällen bis zu der gleichen Höhe emporgestiegen ist; dieser Umstand lässt darauf schliessen, dass die individuelle Reaction auf Atropin verschieden ist. Wenn man bedenkt, dass die geringste Steigerung der Pulsfrequenz, nämlich diejenige von 6 Pulsschlägen in der Minute, bei einem Manne von 46 Jahren und die höchste Steigerung derselben (20 Pulsschläge in d. Min.) bei einem Manne von 21 Jahren erreicht wurde, während die beiden gleichalterigen Individuen nahezu gleiche Steigungsmaxima aufweisen, so erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass es das Alter ist, welches die Wirkung des Atropins auf die Pulsfrequenz modificirt und zwar in der Weise, dass jüngere Personen stärker, ältere dagegen weniger stark auf Atropin reagiren; dies ist schon lange bei anderen Giften constatirt, so dass die Richtigkeit der Annahme auch für das Atropin kaum einem Zweifel unterliegt. Ausser dem Alter ist es aber auch noch eine gewisse individuelle Verschiedenheit der Empfänglichkeit für Gifte, welche wir auch bei unseren Versuchen die Wirkungen des Atropins modificiren sehen. Die Modificationen jedoch, welche durch dieses letztere Agens entstehen, sind weit unbedeutender als die durch die Verschiedenheit des Alters hervorgerufenen.

Betrachten wir nun die Grössen der Senkungsmaxima bei den einzelnen Versuchen, so sehen wir hier eine grössere Uebereinstimmung sowohl der Grössen als auch der Zeitabschnitte, in welchen sie erreicht werden.

		Senkungsmax. fällt in den Zeitabschnitt
Kr. 46.	8	„ „ „ 10—20 Min.
RZ. 25.	8	„ „ „ 10—20 „
B. 25.	10	„ „ „ 1—10 „
OZ. 24.	6	„ „ „ 10—20 „

Wir sehen aus diesen Zahlen, dass das Sinken der Pulsfrequenz bei allen Versuchen ein mehr gleichmässiges gewesen ist. Etwas anderes ist es mit der Dauer der beiden Stadien, welche sich je nach dem Grade der Atropinwirkung ganz verschieden verhalten. Man hat:

	Dauer des I. Stad.	Dauer des II. Stad.
Kr.	30 Min.	20 Min.
Rz.	40 „	20 „
B.	40 „	40 „
OZ.	20 „	70 „

Die bisher aufgeführten Tabellen berechtigen zu der Vermuthung, dass: je stärker das Atropin auf ein Individuum einwirkt, desto kürzer einerseits das Stadium der erniedrigten Pulsfrequenz und desto länger andrerseits die Dauer des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz ist; desto grösser aber auch der Werth des Steigungsmaximums.

Man kann also auf den Grad der Empfänglichkeit verschiedener Personen für eine und dieselbe Dosis Atropin schliessen: nicht nur aus der Höhe des Steigungsmaximums sondern auch aus der Dauer der beiden Stadien der Atropinwirkung und dem Verhältnisse beider Grössen zu einander. Die Richtigkeit dieser Behauptung wird aus den später zu erwähnenden Versuchen noch mehr einleuchten.

Sehr erfreulich ist es mir gewesen, nach Ziehung dieser Resultate über die Beurtheilung des Grades der Wirkung einer und derselben Dosis Atropin auf Individuen mit verschiedener Empfänglichkeit für die Wirkung dieses Giftes einen Ausspruch Schroff's zu finden, welcher unsere Erfahrungen bezüglich der Dauer des ersten Stadiums unterstützt. Derselbe lautet nämlich:

„Die Zeitdauer der verminderten Frequenz steht im umgekehrten Verhältniss zur Grösse der angewandten Dosis".

(Nothnagel, Pharmacologie.)

Also was wir bei Anwendung einer und derselben Dosis auf verschiedene Individuen hinsichtlich der Zeitdauer der beiden Stadien gefunden haben, das gilt nach Schroff's Erfahrungen auch für die Veränderungen bei Anwendung verschieden grosser Dosen auf ein und dasselbe Individuum.

Diese Beobachtung ist vielleicht geeignet, uns etwas aufzuklären über die Art und Weise, wie es möglich war, dass eine so grosse Differenz zwischen den Resultaten Schroff's und Meuriot's zu Stande kam. Es konnte wohl daran liegen, dass Meuriot, wie aus seinen Angaben hervorzugehen scheint, nur Kranke und Reconvalescenten zu seinen Versuchen verwendet hat und dabei nicht berücksichtigte, dass dieselben wegen ihrer ausserordentlichen Reizbarkeit zu derartigen Versuchen nie verwendet werden dürfen. Auch auf das Geschlecht nimmt er keine Rücksicht und die wenigen methodischen Versuche, die er veröffentlicht hat, sind

mit 0,001 Gramm Atropin begonnen, eine Dosis, die für derartige Versuche schon ziemlich beträchtlich ist. Alles dies sind Umstände, welche nach dem oben Gesagten zur Abkürzung der Zeitdauer des ersten Stadiums beizutragen vermögen; es ist daher nicht undenkbar, dass das Stadium der erniedrigten Pulsfrequenz bei Meuriot's Versuchen nie über 10 Minuten gedauert hat und ihm wegen der Kürze seiner Zeitdauer der Eintritt desselben vollkommmen entgangen ist. Dass die Individuen, welche Meuriot bei den von ihm veröffentlichten Versuchen benutzt hat, wirklich sich in einem Zustande abnormer Reizbarkeit befunden haben, beweisen die hohen Frequenzzahlen, welche er schon verhältnissmässig kurze Zeit nach der Injection von Dosen erhalten hat, die bei unseren Versuchen eine viel geringere Wirkung hatten. So erwähnt er eines Versuchs an einer Frau (Alter nicht angegeben), welcher er 0,001 Gramm Atropin subcutan injicirt und deren Puls zu Anfang des Versuchs 84 Schläge in der Minute zeigte; schon nach 15 Minuten war die Pulsfrequenz auf 126 gestiegen, eine Zahl, welche bei unseren Versuchen mit derselben Dosis nie, ja nicht einmal bei demjenigen mit 0,0015 erreicht wurde. Dasselbe gilt für einen anderen Versuch an einem Manne, dem er nach seinen Angaben ebenfalls 0,001 Gramm Atropin injicirt und bei dem er schon nach 30 Minuten eine Frequenz von 132 Pulsschlägen in der Minute beobachtet haben will. Ein Blick auf die unten folgenden Tabellen über die Resultate unserer Untersuchungen, bei welchen die Pulsfrequenz die Zahl 100 nie erheblich überschritt, beweisst, dass das von

Meuriot benutzte Versuchsobject sich zur Zeit des Versuches nicht im Zustande normaler Reizbarkeit und vollständiger Ruhe befunden haben kann. Ebenso beweisend für das abnorme Verhalten der Meuriot'schen Versuchsobjecte ist beiläufig der hohe Grad der Veränderungen der Pulsform, welche die sphygmographischen Tafeln in seinem Werke zeigen.

III. Versuch mit 0,00075 Atropini sulfurici.

RZ. siehe Versuch I.

Normale Pulsfrequenz 60—64 Pulsschläge in der Minute. Vor der Injection constant 60 Pulsschläge in der Minute.

Zeit des Versuchs 25. III. 75 Abends 5 Uhr.

Injection von 0,00075 Atropin:

5 Uhr 44 Minuten.

nach der Inject. Minuten	Pulsschläge
2	62.
3	64.
4	56.
6	54.
7	56.
9	50.
10	51.
11	52.
11½	54.
12	48.
15	52.
16	54.
19	54.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
20	56.
21	60.
22	62.
23	64.
25	64.
26	64.
28	66.
30	66.
31	74.
33	72.
34	72.
36	74.
37	76.
39	78.
41	78.
43	79.
44	80.
45	80.
46	80.
46½	86.
47	82.
48	84.
49	86.
50	84.
50½	78.
51	76.
52	80.
53	76.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
54	76.
56	78.
59	74.
60	76.
64	74.
69	72.
74	76.
76	78.
77	72.
79	74.
80	70.
82	68.
85	68.
86	68.
88	70.
90	70.
93	72.
95	68.
99	68.
102	68.
104	60.
106	68.
108	68.
116	64.
117	66.
122	68.
125	66.
126	64.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
127	66.
127½	64.
128	64.
129	60.
130	64.
131	64.
132	64.
133	66.
140	66.
144	64.
146	62.
147	64.
147½	62.
148	64.
156	60.
160	60.

Um 8 U. 28 M.

Aus der eben aufgeführten Zahlenreihe ist Frequenzcurve Nr. III construirt. Dieselbe fällt nach einer vielleicht durch den Reiz der Injection bedingten Steigung um 4 Pulsschläge in Zeit von 11 Minuten auf ihr Minimum (von 48) hernieder und steigt sodann gleichmässig hinan, bis sie in der 40. Minute bei 80 angelangt ist; nun erreicht sie das Maximum 86, welches in den Zeitabschnitt 40—50 fällt, aber nur kurze Zeit eingehalten wird, da die Curve bald langsam wieder zur Norm

herabfällt, die sie in der 150. Minute nach langen welligen Schwankungen erreicht.

Die soeben beschriebene Curve zeichnet sich vor allem durch ein grösseres Steigungsmaximum, welches 26 Pulsschläge in der Minute beträgt, vor den aus den früheren Versuchen erhaltenen aus. Auch fällt die längere Dauer des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz, sowie die geringere desjenigen der erniedrigten Pulsfrequenz, sofort in die Augen. Die Veränderung der Form der Curve des zweiten Stadiums, welche bei diesem Versuche sich zeigt, fällt erst bei näherer Betrachtung derselben in die Augen. Es zeigt sich nämlich, dass bei diesem Versuche der aufsteigende Theil der Curve des zweiten Stadiums bedeutend steiler geworden ist, der absteigende Theil aber dementsprechend erheblich langsamer dem Niveau des normalen Pulses zusinkt. Die Steilheit der über die normale ansteigenden Strecke scheint bei reizbaren Individuen um Erhebliches vermehrt zu werden, ebenso die Steigungsmaxima; ein Versuch wenigstens, welchen wir an einem Individuum gemacht haben, das uns als sehr reizbar bekannt war, spricht zu Gunsten dieser Annahme, doch würden zur Feststellung der Richtigkeit derselben noch mehr Versuche angestellt werden müssen.

Die Veränderungen der Curve während des ersten Stadiums der Atropinwirkung sind weniger auffallend. Vor allem ist die Dauer desselben eine kürzere, eine Thatsache, die dem von Schroff aufgestellten Gesetze entspricht. Die Senkungsmaxima bei diesen Versuchen zeigen keine bemerkenswerthe Differenz von denen der

vorigen Versuche; bei der grossen Mehrzahl aller Versuche liegen sie zwischen den Zahlen 8 und 12.

In allen wesentlichen Punkten stimmen die Resultate der übrigen Versuche, welche wir mit 0,00075 Atrop. angestellt haben, mit dem hier näher beschriebenen überein; aber auch hier hatten wir wieder Gelegenheit, unser oben aufgestelltes Gesetz über die Verschiedenheit der individuellen Reaction in den feineren Nüancirungen der einzelnen Curven, welche denjenigen des vorigen Versuchs vollkommen entsprachen, bewiesen zu sehen. So hatte R. Z. z. B. das Steigungsmaximum 26 Schläge in der Minute, während der um 4 Jahr jüngere und überdies aus den früheren Versuchen auf Atrop. stark reagirend bekannte O. Z. im Steigungsmaximum 46 Pulsschläge in der Minute zeigte.

IV. Versuch mit 0,001 Gramm Atropini sulfurici.

Es folgen hier wieder die durch einen Versuch an mir selbst gewonnenen Zahlen.
R. Z. s. oben.

Vor der Injection war die Pulsfrequenz constant 60 Pulsschläge in der Minute.

Zeit des Versuchs: 2. IV. 75. 4 U. N.
Injection von 0,001 Atropin
4 Uhr 58 Minuten.

nach der Inject. Minuten	Pulsschläge
2	60.
3	62.
4	60.

Zeit nach d. Inj. in Minuten	Pulsfrequenz
5	58.
6	56.
7	58.
7½	56.
7¾	52.
8	54.
9	52.
10	52.
12	54.
13	56.
13½	58.
14	60.
14¼	64.
14½	72.
14¾	74.
15	76.
17	84.
18	80.
18	84.
19½	86.
20	88.
20½	86.
22	90.
22½	92.
23	90.
24	94.
25	96.
26	96.

Zeit nach d. Inj. Minuten	Pulsfrequenz
27	94.
28	92.
28½	92.
29	96.
29½	100.
30	102.
30½	98.
32	98.
32½	96.
33	98.
34	102.
34½	100.
35	96.
36	94.
36½	96.
37	94.
38	94.
38½	100
39	100.
39½	96.
40	96.
40½	94.
42	96.
43	94.
44	94.
45	96.
47	90.
47½	100.

Zeit nach d. Inj. Minuten	Pulsfrequenz
48	98.
49	92.
50	90.
53	94.
55	88.
57	90.
59	90.
61	88.
62	88.
65	86.
66	88.
67	84.
71	80.
72	76.
73	76.
74	80.
75	78.
77	82.
78	78.
79	78.
80	80.
82	78.
83	80.
89	76.
90	76.
92	74.
93	76.
95	78.

Zeit nach d. Inj. Minuten	Pulsfrequenz
96	74.
97	74.
98	72.
99	70.
100	72.
103	72.
105	74.
108	70.
112	68.
113	68.
114	70.
115	72.
117	74.
117½	74.
118	70.
120	70.
132	66.
133	68.
134	66.
135	64.
137	64.
138	62.
142	60.
142	60.
143	62.
145	60.
160	74.
160½	72.

Zeit nach d. Inj. Minuten	Pulsfrequenz
161	72.
162	70.
162½	70.
163	72.
164	74.
164½	68.
165	72.
167	70.
168	72.
168¼	70.
169	68.
171	68.
173	66.
178	60.
180	60.

Um 7 U. 58 M.

Diese Zahlenreihe, sowie die aus derselben construirte Curve Nr. IV zeigt, dass die Veränderungen der Pulsfrequenz so stattgefunden haben, wie man sie nach den Ergebnissen der früheren Versuche erwarten musste. Auch hier wieder sehen wir die Curve im ersten Stadium nach einer kurzen und sehr unbedeutenden Schwankung nach oben rasch unter das Niveau der normalen Pulsfrequenz herabsinken, in kurzer Zeit (8 Minuten) das Senkungsmaximum erreichen und dann mit energischem Anlauf in die Höhe steigen. Die Horizon-

tale des normalen Pulses wird in der 14. Minute geschnitten und schon am Ende der 30. Minute sehen wir die Curve auf ihrem Höhepunkte angelangt, der bei diesem Versuche 102 Pulsschläge in der Minute beträgt. Während aber bei den früheren Versuchen die Curve nur kurze Zeit auf Zahlen zwischen 70 und 100 verweilte, sehen wir sie hier beinahe 20 Minuten lang auf einer Durchschnittszahl von 95 Pulsschlägen stehen bleiben und erst von der 50. Minute an den Rückgang zur Normalfrequenz antreten, den sie bis zur 180. Minute mit anfangs kleineren, später grösseren Wellen zurücklegt. Unsere früher ausgesprochenen Erfahrungen sehen wir auch bei dieser Curve bestätigt; Steigungsmaximum und Zeitdauer des zweiten Stadiums der Atropinwirkung sehen wir entsprechend der verhältnissmässig hohen Dosis erheblich erhöht, während das Stadium der erniedrigten Pulsfrequenz eine nur kurze Zeitdauer zeigt. Die Steilheit des aufsteigenden Theils im zweiten Stadium der Curve zeigt sich als sehr energisch; schon nach der kurzen Zeit von 16 Minuten ist das Maximum erreicht.

Ein gleiches Bild der Veränderungen der Pulsfrequenz zeigen auch die übrigen mit derselben Dosis gemachten Versuche.

V. Versuch mit 0,0015 Atropini sulfurici.

Diese Dosis ist die höchste von uns angewandte. Wir haben sie nur in diesem einen Fall injicirt.

B. s. oben.

Vor der Injection der Puls constant 68.

Zeit des Versuchs: 4. II. 75. 9¼ U. Vorm.
Injection von 0,0015 Atropini sulfurici.
10 Uhr 38 Minuten Vormittags.

Zeit nach d. Inj. Minuten	Pulsfrequenz
2	72.
3	72.
4	68.
5	70.
5½	72.
6	72.
7	66
7½	68.
8	60.
9	68.
9½	68.
10	66.
11	60.
11¼	64.
11½	60.
12	52.
12½	56.
13	66.
13¼	70.
14	66.
14½	72.
17	72.
18	74.
19	76.
20	84.

Zeit nach d. Inj. Minuten	Pulsfrequenz
21	76.
22	78.
23	76.
23½	80.
24	80.
24½	84.
25	84.
25½	82.
26	84.
26½	84.
27	88.
27½	88.
27¾	92.
28	94.
28½	94.
29	96.
29½	98.
31	92.
32	92.
33	94.
33½	94.
34	96.
34½	96.
35	92.
35½	92.
36	96.
37	100.
37½	100.

Zeit nach d. Inj. Minuten	Pulsfrequenz
38	96.
38¼	98.
38½	100.
39	102.
39½	100.
40	104.

Bis zu diesem Punkte geht der aufsteigende Theil des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz. Da der absteigende Theil in seiner ganzen Ausdehnung nichts von den Resultaten der früheren Versuche abweichendes enthält und man den Verlauf desselben aus der beigefügten Curve Nr. V genau ersehen kann, so unterbleibt die Aufführung der weiteren Zahlen.

Die Betrachtung der Curve Nr. V ergiebt wieder eine vollkommene Uebereinstimmung der Art und Weise des Verlaufs der Veränderungen, wie wir dies schon bei den übrigen Versuchen zu beobachten Gelegenheit hatten. Auch bei diesem Versuche constatirten wir wieder ein Stadium der erniedrigten Pulsfrequenz von 13 Minuten Dauer, mit einem Senkungsmaximum von 16 Schlägen in der Minute; auch hier finden wir wieder der starken Dosis gemäss einen schroff emporsteigenden, bei diesem Versuche etwas mehr als gewöhnlich gezackten und einen wellenförmigen langsam sinkenden Theil der Curve des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz, welches letztere das Steigungsmaximum von 46 Pulsschlägen in

der Minute zeigt. Von der 30. bis 70. Minute hält sich die Durchschnittszahl der Pulsfrequenz auf 96, ein Zeichen der starken Wirkung der injicirten Dosis, welches von keiner der niedrigeren Dosen erreicht wird. Das gleiche gilt für die enorme Länge des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz, welches mindestens 170 Minuten beträgt, dessen Ende wir jedoch nicht abwarten konnten, da am Ende der 190. Minute nach der Injection der Versuch abgebrochen werden musste, obgleich sich die Pulsfrequenz noch immer auf 72 also 4 Schläge über der Anfangsfrequenz 68 erhielt.

5 Stunden nach der Injection fanden wir eine constante Pulsfrequenz von 64, also um 4 Schläge weniger als im Anfang. Ob diese Verminderung der Frequenz einer Nachwirkung des Atropins zugeschrieben werden darf, wagen wir nicht zu entscheiden. Da aber schon Meuriot eine nachträgliche Verlangsamung der Pulsfrequenz nach „toxischen" Dosen beobachtete:

> „En résumé, l'atropine à toute dose accélère toujours les battements du coeur; mais lorsque la dose administrée est toxique à cette accélération succède un rallendissement" (S. 65)

so glaubten wir, eine Erwähnung dieser unserer Beobachtung nicht unterlassen zu dürfen. Spätere Untersuchungen werden hoffentlich auch diese Frage aufklären.

Aus den in diesen Blättern beschriebenen Versuchen wird klar geworden sein, dass die Wirkung des Atropins ganz kurze Zeit (höchstens 5 Min.) nach der Injection desselben unter die Haut und zwar mit einer Modification der Herzfrequenz beginnt.

Dass ferner das Initialsymptom der Atropinwirkung in dem charakteristischen Gefühl von Trockenheit im Munde nicht besteht, beweisst der Umstand, dass bei unseren sämmtlichen Versuchen das Gefühl erst im Stadium der erhöhten Pulsfrequenz eintrat. Es wurde mehrmals bei unseren Versuchen von Individuen über Trockenheit im Munde geklagt, welche weder überhaupt wussten, was ihnen injicirt worden war, noch Kenntniss von der Wirkung des Atropins hatten. Viel weniger kann, wie dies in den neuesten Lehrbüchern zu finden ist, die Erweiterung der Pupille unter die Anfangssymptome gerechnet werden; wir haben dieses Phaenomen bei keinem unserer Versuche gesehen*). Unsere Versuche haben vielmehr in übereinstimmender Weise bebewiesen, dass das Initialsymptom der Atropinwirkung eine Verminderung der Pulsfrequenz ist, die, wie es scheint, innerhalb der oben angegebenen Dosen hinsichtlich ihres Maximums von der Menge des eingespritzten

*) Indessen glaube ich bei einem Versuche mit 1 Milligramm an mir selbst, die Beobachtung gemacht zu haben, dass zu der Zeit, in welcher meine Pulsfrequenz ihr Maximum erreicht, eine gewisse, nicht nähere beschreibbare Erschwerung des Accommodirens, welches letztere nur unter merkbarer Anstrengung gelang, eintrat; Herr B. machte an sich nach Injection von $1^1/_2$ Milligramm dieselbe Beobachtung.

Giftes unabhängig ist, deren Zeitraum jedoch mit der Vergrösserung der Dose abnimmt.

Ich habe bisher bei Darstellung der einzelnen Versuche hauptsächlich die Abweichungen berücksichtigt, welche die anderen mit derselben Dosis angestellten Experimente darboten. Nur bei der Beschreibung der gewonnenen Curven musste ich, um die Veränderungen, welche die Erhöhung der Dosis bei jeder Versuchsgruppe bedingte, besser anschaulich zu machen, auf die jedesmal unmittelbar vorübergehende Frequenzcurve zurückgreifen. Ich füge daher zum Schlusse noch eine ausschliessliche Betrachtung derjenigen Veränderungen an, welche eine nach ihrer Grösse fortlaufende Reihe von Dosen auf die Pulsfrequenz ein und desselben Individuums hervorzubringen vermag, und benutze zu diesem Zwecke die durch Versuche an mir selbst gewonnenen Zahlenreihen.

Eine Beobachtung der Senkungsmaxima, welche nach Injection der Dosen von $^1/_4$ bis 1 Milligramm Atropini sulfurici erhalten wurden, ergiebt in Uebereinstimmung mit unserem früheren Ausspruch, dass sie bezüglich ihrer Grösse bei allen Dosen nahezu gleich sind; hinsichtlich des Zeitpunktes jedoch, in den sie fallen, mit dem Steigen der Dosis dem Anfangspunkte der Curve sich nähern. In ähnlicher Weise ist die Dauer des Stadiums der erniedrigten Pulsfrequenz von der Grösse der angewandten Dosis abhängig; dieselbe nimmt nämlich, wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist, im Verhältniss zur Vergrösserung der inji-

cirten Menge des Giftes ab, eine Beobachtung, welche den Erfahrungen Schroff's entspricht.

Nach Inj. von Milligramm:	fiel das Senkungsmax. in die:	betrug die Dauer d. I. Stadiums:
1/4	26 Min.	50 Min.
1/2	16 „	41 „
3/4	13 „	21 „
1	7 „	14 „

Die Betrachtung der Grössen der Steigungsmaxima sowie der Zeitdauer des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz stimmt ebenfalls mit der früher ausgesprochenen Erfahrung überein: je grösser die Dosis, desto höher das Steigungsmaximum und desto länger die Dauer des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz. Dies beweisen die folgenden Zahlen:

Nach Inj. von Milligramm:	betrug d. Steigungsmax. Pulsschläge i d Minute:	und d. Dauer des II. Stadiums:
1/4	0	0 Minuten
1/2	8	14 „
3/4	26	119 „
1	42	164 „

Was den Zeitpunkt betrifft, in welchem das Steigungsmaximum eintritt, so habe ich gefunden, dass derselbe dem Anfangspunkte des II. Stadiums, also dem Punkte, in welchem die Frequenzcurve die horizontale des normalen Pulses schneidet, näher rückt, je mehr die Dosis zunimmt.

Angesichts dieser Resultate kann ich nicht umhin zu betonen, dass dieselben wohl geeignet sind, jeden Skepticismus hinsichtlich der Wirksamkeit so kleiner

Dosen Atropin, wie wir hauptsächlich angewandt haben, zu verbannen. Wenn man bedenkt, dass, so sehr wir auch bemüht waren, jeden Versuch unter möglichst gleichen äusseren Verhältnissen anzustellen, wir doch machtlos waren im Bezug auf den jedesmaligen Zustand des zu Untersuchenden, dass wir weder die gerade zur Zeit des Versuchs im Körper vorhandene Blutmenge, noch die gerade herrschende arterielle Spannung, weder Gemüthszustand noch irgend eine andere derjenigen organischen Bedingungen berücksichtigen konnten, von denen man mit Recht annimmt, dass sie modificirend auf den Puls des Menschen einwirken, so wird man zugeben, dass die Gleichförmigkeit des Wachsens aller massgebenden Erscheinungen im Verhältniss zur Vergrösserung der angewandten Dosis eine überraschende genannt werden kann. Dieselbe bestärkt uns in der Ueberzeugung von der Zuverlässigkeit unserer Versuche.

Wir nehmen daher, gestützt auf die vollkommene Uebereinstimmung der Resultate aller unserer Versuche keinen Anstand, folgende Sätze aufzustellen:

1. Das Initialsymptom der Einwirkung des Atropins auf den menschlichen Körper besteht in der Veränderung*) der Frequenz der Herzcontractionen.
2. Diese Veränderung besteht primär bei

*) Die Veränderungen der Respiration konnten wir bei unseren Versuchen nicht mit in die Beobachtung hereinziehen; es ist immerhin möglich, dass auch diese sehr bald nach der Injection verändert wird.

Dosen bis zu 0,0015 Gramm in einer Verminderung der Pulsfrequenz

Meuriot's Behauptung: „le premier effet obtenu est une augmentation de la fréquence du coeur" ist daher falsch.

3. Als secundäre Veränderung der Pulsfrequenz tritt bei Dosen von 0,0005 Gramm an aufwärts eine Steigerung der Pulsfrequenz ein.
4. Das Maximum der Pulsverminderung ist unabhängig von der Grösse der angewandten Dosis.
5. Das Maximum der Steigerung der Pulsfrequenz wächst mit der Grösse der injicirten Dosis.
6. Die Zeitdauer der erniedrigten Pulsfrequenz steht im umgekehrten, die Zeitdauer der erhöhten Pulsfrequenz im directen Verhältniss zur Grösse der angewandten Dosis.

Soweit die Veränderungen der Pulsfrequenz. Wir kommen jetzt zu der Untersuchung der Veränderungen der Pulsform nach Injection von Atropin. Wenn wir jedoch hier die interessanten Resultate unserer sphygmographischen Untersuchungen ebenso ausführlich wie diejenigen über die Veränderungen der Pulsfrequenz wiedergeben wollten, so würde diese Arbeit den engen Rahmen einer Promotionsarbeit weit überschreiten; ich

bin daher genöthigt, die Schlüsse, welche wir aus den zahlreichen Sphygmogrammen, deren wir bei jedem Versuch durchschnittlich 60 gezeichnet haben, zu ziehen berechtigt sind, vorläufig in möglichst zusammengedrängter Form anzugeben.

II. Veränderungen der Pulsform.

Mit Wolff nehmen wir als Typus der normalen Pulsform den

pulsus celer tricrotus

an und bemerken hier im Voraus, dass wir auch in allen Einzelheiten dessen Nomenclatur gebrauchen werden. Durch Einführung von Atropin erleidet nun dieser pulsus celer tricrotus folgende Veränderungen:

I. Dosen von $^1/_4$ Milligramm verändern die Pulsform sehr wenig. Es tritt kurze Zeit nach Injection des Giftes ausgesprochener

pulsus celer tricrotus intermittens

auf. Das Eintreten der Intermittenz steht im engen Zusammenhange mit den Phasen der Respiration. Bei jeder Exspiration werden spitzwinklige Gipfelwellen und lange Descensionslinien, bei jeder Inspiration dagegen niedrige Ascensionslinien stumpfere Gipfelwellen und kürzere Descensionslinien gezeichnet. Das Stadium der Intermittenz der Pulsform fällt genau in dasjenige der Verminderung der Pulsfrequenz.

II. Dosen von $^1/_2$ Milligramm Atropin erzeugen gleichfalls ausgesprochenen pulsus celer tricrotus intermittens während des Stadiums der ernie-

drigten Pulsfrequenz, dessen Form mit dem Ansteigen der letzteren verschwindet und in einen pulsus celer katatricrotus, den Formen des pulsus dicrotus sich nähernd, übergeht. Diese Veränderung geht in der Weise vor sich, dass die Anfangs wohl ausgeprägte erste Secundärwelle allmählich deutlich bemerkbar kleiner wird und schliesslich fast ganz verschwindet. Hand in Hand mit dieser Veränderung geht ein Steilerwerden desjenigen Theiles der Descensionslinie, welcher vor der zweiten Secundärwelle liegt, ein Spitzerwerden der Gipfelwellen und ein Tieferwerden der grossen Incisur. Ueber diese Formen hinaus verändert sich das Pulsbild bei dieser Dosis nicht

III. Dosen von $^3/_4$---1 Milligramm Atropin verändern die Pulsform weit hochgradiger. Es treten während des Stadiums der erniedrigten Pulsfrequenz vorübergehend, schwer sphygmographisch zu fixiren, die oben geschilderten Bilder des intermittirenden Pulses auf. Nach Metamorphosen, wie wir sie schon bei den geringeren Dosen beschrieben haben, zeigt die sphygmographische Curve schliesslich auf der Höhe der Atropinwirkung, also während die Pulsfrequenz ihr Steigungsmaximum erreicht, ausgesprochenen

pulsus celer dicrotus.

Es gilt hier im Allgemeinen die Regel, dass, je höher die Pulsfrequenz steigt, desto tiefer die grosse Incisur der Pulswelle herabsinkt. So

haben wir zweimal die Beobachtung gemacht, dass dann, wenn die Pulsfrequenz über 100 stieg, die Pulsform vorübergehend vollkommen den reinsten Typus des pulsus celer dicrotus zeigte, dessen grosse Incisur bis zur Basis der ganzen Pulswelle herabreicht.

In derselben Weise, wie die Pulsformen von der normalen bis zu den höchsten Graden des pulsus dicrotus sich entwickelt haben, gehen sie allmählich zurück, jedoch nicht ohne bemerkbare Schwankungen.

IV. Dosen von $^1/_2$ Milligramm Atropin bewirken zuerst ebenso wie alle früheren Dosen nur noch schneller vorübergehende Intermissionen des pulsus celer tricrotus. Verhältnissmäsig bald entsteht der pulsus celer katadicrotus; auf der Höhe des Stadiums der erhöhten Pulsfrequenz bleibt die Pulsform längere Zeit hindurch ausgesprochen dicrot, wie wir sie vorübergehend auch bei 1 Milligramm beobachten konnten. Diese Formen zeichnen sich durch steile Ascensionslinie, steil bis zur Basis der Welle abfallende Descensionslinie, ausserordentlich spitzen Gipfelwinkel, tiefe grosse Incisur und grosse secundäre Welle aus.

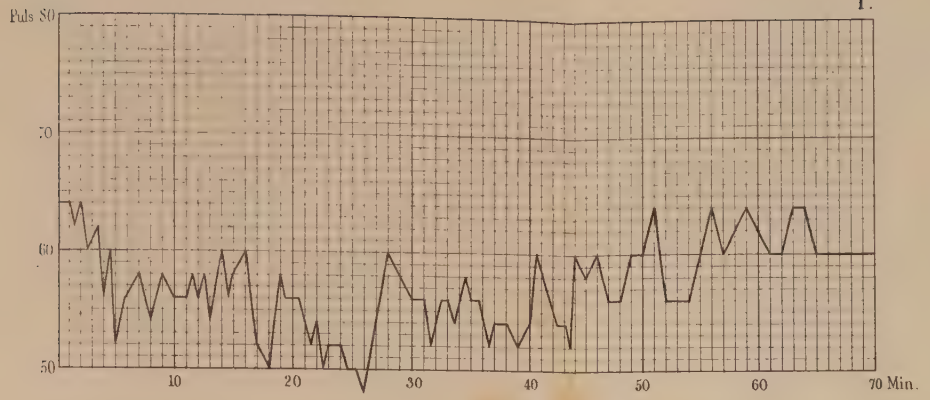
Aus allen Curven, welche wir gezeichnet haben, (und ihre Zahl ist beinahe 800) geht klar und deutlich die Regel hervor, dass mit dem Steigen der Pulsfrequenz die Veränderungen der Puls-

form Hand in Hand gehen und zwar in analoger Weise wie dies beim Fieberpulse der Fall ist.

Je höher die Pulsfrequenz, desto reiner dicrot die Pulsform!

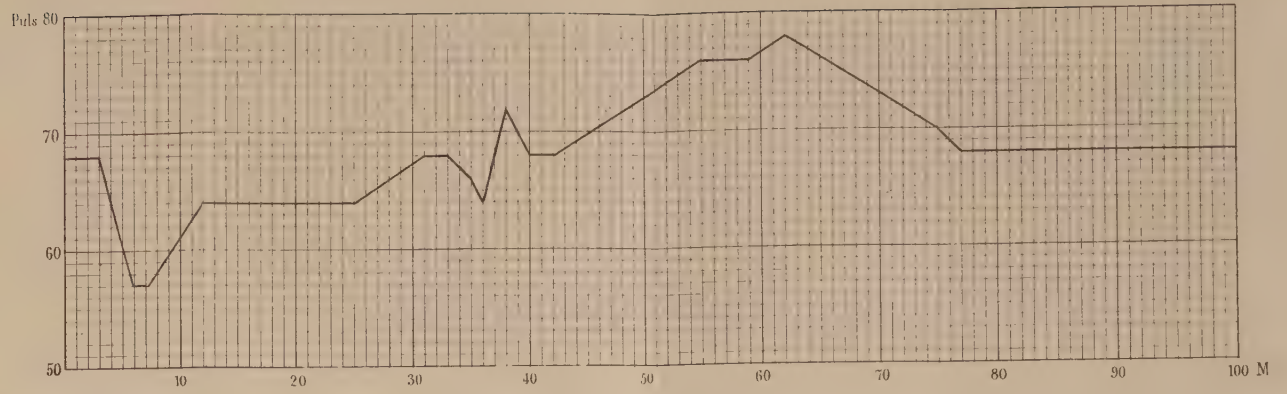
Jenseits von 100 Pulsschlägen mögen vielleicht die Formen liegen, welche Meuriot in seinem Werke wiedergiebt; ich meine damit die Form des pulsus anadicrotus, welche bei einer Pulsfrequenz von 126 in der Minute eingetreten ist. (S. Meuriot S. 67. Curve 2.) Wir vermögen über diesen Punkt nichts sicheres zu sagen, da wir unsere Versuche nicht bis zur Erreichung so hoher Pulsfrequenzen ausgedehnt haben.

I.



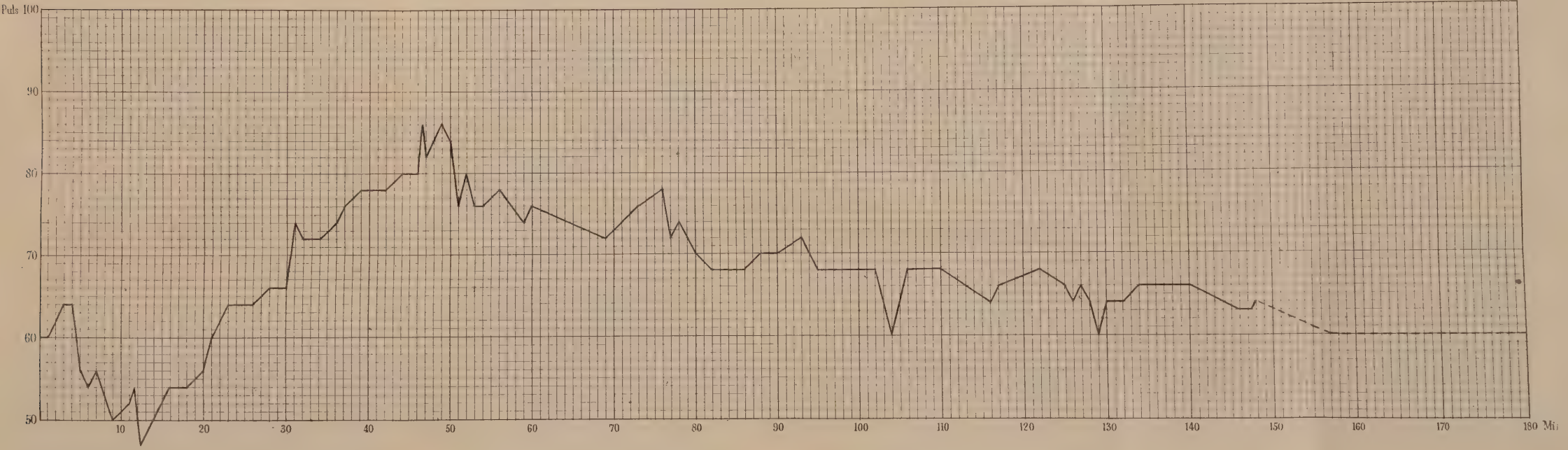
0,00025 Atropini sulf.
R Z.

II.



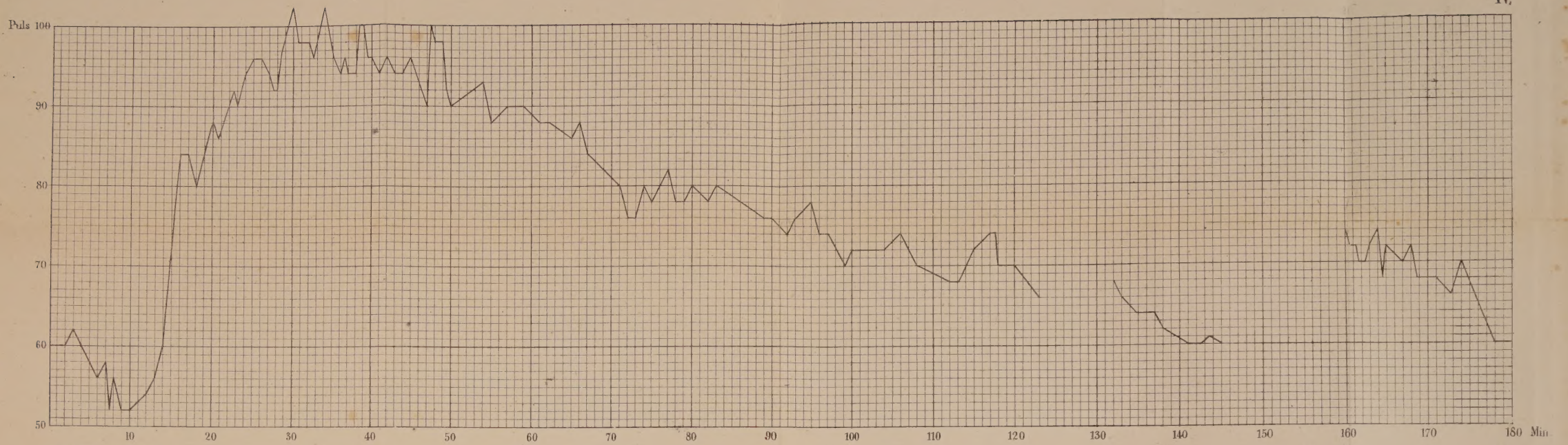
0,0005 Atropini sulf.
B.

III.



0,00075 Atropini sulf
R. Z.

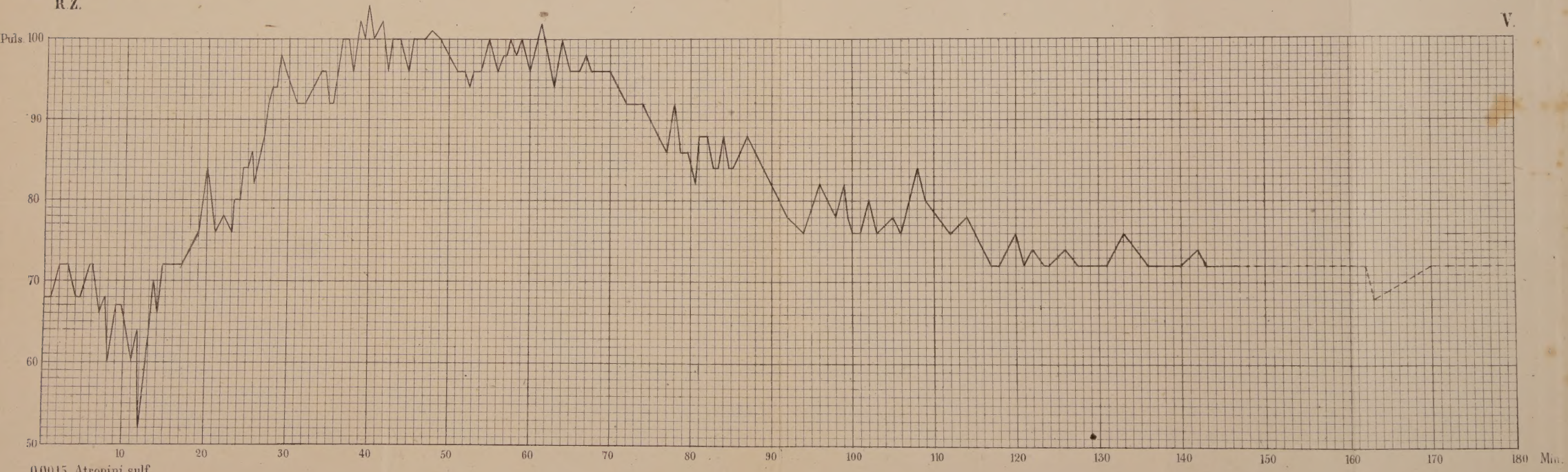
IV.



0,001 Atropini sulf.

R. Z.

V.



0,0015 Atropini sulf.

B.